



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 28 697 T2** 2006.03.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 007 178 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 28 697.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/04744**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 909 110.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/040144**

(86) PCT-Anmeldetag: **11.03.1998**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **17.09.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **14.06.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.03.2006**

(51) Int Cl.⁸: **B01D 15/08** (2006.01)

A61B 3/10 (2006.01)

B01J 39/06 (2000.01)

(30) Unionspriorität:
816878 **13.03.1997** **US**

(73) Patentinhaber:
Dionex Corp., Sunnyvale, Calif., US

(74) Vertreter:
v. Fünér Ebbinghaus Finck Hano, 81541 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:
DE, FR, GB, IT

(72) Erfinder:
JAGODZINSKI, Jacek, Redwood City, US; REY, Maria, San Jose, US; POHL, Christopher, Union City, US; RIVIELLO, John, Santa Cruz, US

(54) Bezeichnung: **Bifunktionelle, auf Kronenether basierende stationäre Kationenaustauschphase für Flüssigchromatographie**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue Gemische und für die Hochleistungskationenaustausch-Flüssigkeitschromatographie geeignete Verfahren.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Gemisch, das der Durchführung einer verbesserten Flüssigkeitschromatographie dient. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein verbessertes chromatographisches Gemisch und ein Verfahren zur Durchführung der Kationenaustauschchromatographie, bei dem, den verwendeten Trägerteilchen aus synthetischem Harz anhaftend, sowohl (1) übliche funktionelle ionische Kationenaustauschgruppen wie Sulfonate, Carboxylate und/oder Phosphonate als auch (2) nichtionische funktionelle Gruppen auf Kronenetherbasis verwendet werden, wodurch eine bifunktionelle stationäre Phase bereitgestellt wird, die einzigartige Auftrennungseigenschaften und Selektivität für zahlreiche Kationenarten einschließlich Alkalimetalle, Erdalkalimetalle, Ammonium, Amine usw. gewährleistet. Die hier beschriebenen Gemische gewährleisten daher sowohl neue als auch verbesserte Kationenauftrennungseigenschaften.

[0003] Die Abtrennung von Kationen aus einem Gemisch unterschiedlicher Kationen erfolgt gewöhnlich durch Kationenaustauschchromatographie unter Verwendung einer stationären Kationenaustauschphase mit ionischen sauren Gruppen als Kationenaustauscher (Small, Ion Chromatography, Plenum Press, New York (1989)). Die Kationenaustauschchromatographie ist eine allgemein bekannte Technik bei der Analyse und Auftrennung von Kationen in Lösungen, wobei diese gewöhnlich eine chromatographische Auftrennungsstufe unter Verwendung einer einen Elektrolyten enthaltenden Eluentenlösung umfasst. Während der chromatographischen Trennungsstufe werden die Kationen einer zugeführten Probe durch eine Chromatographiesäule eluiert, die eine unlösliche stationäre Phase umfasst, der die funktionellen Kationenaustauschgruppen anhaften. Die die Säule passierenden und mit der stationären Phase in Kontakt tretenden Kationen sind dann zum Austausch an diesen funktionellen Kationenaustauschstellen befähigt. Die Kationen, die mit den Kationenaustauschzentren über längere Zeit in Wechselwirkung treten, eluieren aus der Chromatographiesäule nach den Kationen, die mit diesen Zentren während einer kürzeren Zeitdauer in Wechselwirkung treten. Als wichtigste ionische funktionelle Gruppen typischer Kationenaustauschsäulen kommen meist ionische saure Gruppen wie Sulfonat-, Carboxylat- oder Phosphonatgruppen oder Gemische davon in Frage.

[0004] Je nach der Art der funktionellen Gruppe, die mit der stationären Phase einer typischen Kationenaustausch-Chromatographiesäule verbunden ist, ergeben sich unterschiedliche Kationenueluiungsprofile. So z.B. gewährleisten übliche Kationenaustausch-Chromatographiesäulen, bei denen ein Gemisch aus funktionellen Carboxylat- und Phosphonatgruppen verwendet wird, ein Eluierungsprofil, bei dem zuerst Lithium aus der Säule eluiert wird, gefolgt von Natrium, und dann von Ammonium, Kalium, Magnesium, Mangan und schließlich von Calcium (Rey et al., Journal of Chromatography A 739:87-97 (1996)). Einige Kationenarten werden jedoch in Peaks eluiert, die sich mit anderen Kationenarten, die entweder unmittelbar davor oder danach eluiert werden, überlappen, wodurch eine nur unzureichende Auftrennung erfolgt. Außerdem kann sich, wenn eine Kationenart in erheblich höheren Konzentrationen als eine andere Kationenart vorliegt, die Abtrennung der beiden aus einem Gemisch schwierig gestalten. Sehr wünschenswert sind daher Gemische und Verfahren, die ein weiteres Mittel zur Verbesserung der Auftrennungseigenschaften von Kationenaustausch-Chromatographiesäulen bereitstellen.

[0005] Kronenether sind makrocyclische Polyetherverbindungen, die zur selektiven Bildung von Komplexen mit einer Vielzahl unterschiedlicher Kationen befähigt sind (Izatt et al., Chem. Rev. 85:271, (1985), Bajaj et al., Coord. Chem. Rev. 87:55 (1988) und Lamb et al., Journal of Chromatography 482:367-380 (1989)). Diese Verbindungen werden als "Kronen" bezeichnet, da ihre chemischen Strukturen ihrer Form nach an eine Königskrone erinnern und da sie Kationenarten durch Komplexbildung zu "krönen" vermögen. Die Fähigkeit eines Kronenethermoleküls zur Komplexbildung mit einem Kation hängt von der Größe des durch die makrocyclische Struktur gebildeten Hohlraums ab, weshalb Kronenether von unterschiedlicher Größe signifikant unterschiedliche Eigenschaften im Hinblick auf die Komplexbildung von Kationen zeigen (Buschmann et al., Journal of Solution Chemistry 23(5):569-577 (1994)). So z.B. können bestimmte Kronenether mit Natriumionen leicht Komplexe bilden, sind jedoch unfähig zur wirksamen Komplexbildung mit Kaliumionen, während andere Kronenether zur wirksamen Komplexbildung mit Cäsium oder Rubidium befähigt sind, nicht jedoch mit Calcium oder Lithium. Die Fähigkeit vieler Kronenethermoleküle zur Komplexbildung mit Kationen sind in der Literatur gut dokumentiert, wie z.B. bei Hiraoka, "Crown Ethers and Analogous Compounds", Elsevier Science Publishers, Amsterdam, (1992) und Buschmann et al, (1994) (ibidem).

[0006] Kronenether sind Teil von stationären chromatographischen Phasen und werden als funktionelle Kationenaustauschgruppen in Kationenaustausch-Chromatographiesäulen verwendet (Blasius et al., Journal of Chromatography 167:307-320

(1978), Delphin et al., Anal. Chem. 50(7):843–848 (1978), Lamb et al., ibidem, Hayashita et al., Anal. Chem. 62:2283–2287 (19–90), Shirai et al., Journal of Polymer Science A: Polymer Chemistry 28:2563–2567 (1990), Hayashita et al., Anal. Chem. 63:1844–1847 (1991), Hayashita und Bartsch, Anal. Chem. 63: 1847–1850 (1991), Hiraoka, ibidem, Okada et al., Anal. Chem. 66:1654–1657 (1994) und Läubli et al., Journal of Chromatography A 706:103–107 (1995). Kationenaustauschharze, die ausschließlich auf funktionellen Kronenethergruppen basieren, zeigen jedoch häufig unzureichende chromatographische Effizienz aufgrund der geringen Bindungsgeschwindigkeit und der Freisetzung des Kations aus der makrocyclischen Kronenetherstruktur und können außerdem bei vielen Verwendungszwecken zu selektiv "kationenspezifisch" sein.

[0007] Bisher wurden funktionelle Kronenethergruppen in Kombination mit üblichen funktionellen Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen wie Sulfonaten, Carboxylaten oder Phosphonaten, die unabhängig und getrennt voneinander mit einer Festphase verbunden sind, nicht verwendet. Bereitgestellt wird nun die Kombination üblicher, in der Ionenchromatographie verwendeter Kationenaustauschharze mit dem Anhaften funktioneller Kronenether an Trägerteilchen aus synthetischem Harz, wodurch bifunktionelle Kationenaustauschharze entstehen. Diese gewährleisten neue Kationenauftrenneigenschaften.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0008] Erfindungsgemäß wurde ein bifunktionelles Gemisch für die Kationenaustausch-Flüssigkeitschromatographie gebildet, das verbesserte Eigenschaften im Hinblick auf die Abtrennung von Kationen aus einem Gemisch unterschiedlicher Kationen ermöglicht und insbesondere zur Steigerung der Abtrennung von Kationen, welche aus üblichen Chromatographiesäulen auf Sulfonat-, Carboxylat- oder Phosphonatbasis annähernd zum selben Zeitpunkt eluieren und/oder zum Nachweis der Anwesenheit einer Spurenmenge eines Kations in einer großen Überschusskonzentration eines weiteren unterschiedlichen Kations verwendet werden kann. Insbesondere beruht die vorliegende Erfindung zumindest teilweise auf der neuen Beobachtung, dass durch Verwendung einer bifunktionellen stationären Phase, der unabhängig voneinander sowohl (1) übliche Nichtkronenether-Austauschgruppen wie Sulfonate, Carboxylate oder Phosphonate als auch (2) funktionelle Kronenethergruppen anhaften, die mit wenigstens einer konkreten Kationenart einen Komplex bilden, das normale Elutionsprofil dieser Kationenart so verschoben werden kann, dass die Elution dieser Art aus der Säule verzögert wird, wodurch eine verbesserte Auftrennung der Kationen gewährleistet wird. Die vorliegende Erfindung gewährleistet daher eine neue bifunktionelle stationäre Phase und Verfahren

zu ihrer Verwendung, die einzigartige Abtrennungseigenschaften für zahlreiche Kationenarten einschließlich Alkalimetalle, Erdalkalimetalle, Ammonium, Amine usw. gewährleisten.

[0009] Die vorliegende Erfindung stellt somit ein bifunktionelles Kationenaustauschgemisch zur Verwendung in der Kationenaustausch-Flüssigkeitschromatographie bereit, das

- (a) vorgeformte Partikel eines synthetischen Trägerharzes,
- (b) den vorgeformten synthetischen Trägerharzteilchen anhaftende funktionelle Kronenethergruppen, wobei diese zur Bildung eines Komplexes mit wenigstens einem Kation in einem damit in Kontakt stehenden Eluenten befähigt sind, wodurch die Eluierung wenigstens eines Kations aus dem bifunktionellen Kationenaustauschgemisch verzögert wird, und
- (c) den vorgeformten synthetischen Trägerharzteilchen anhaftende funktionelle Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen nach Bildung der Trägerteilchen umfasst, wobei die funktionellen Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen zur Wechselwirkung mit den im Eluenten vorliegenden Kationen befähigt sind.

[0010] Gemäß den bevorzugten Ausführungsformen sind die funktionellen Nichtkronenether-Austauschgruppen Sulfonat-, Carboxylat- oder Phosphonatgruppen oder ein Gemisch davon und/oder die den Trägerteilchen anhaftenden Kronenethergruppen umfassen zwei oder mehrere unterschiedliche Kronenether mit unterschiedlicher Affinität zur Komplexbildung mit wenigstens einem Kation. Die funktionellen Kronenethergruppen können kovalent mit den Trägerteilchen aus synthetischem Harz über eine Linkerkette verknüpft sein, die eine Länge von 1–20 Atomen aufweist, wobei die Atome der Linkerkette Kohlenstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatome sein können, die gegebenenfalls vorzugsweise durch Alkyl-, Alkoxy-, Hydroxyalkyl- oder Hydroxylgruppen substituiert sein können.

[0011] Die Kronenethermoleküle umfassen eine Linkerkette aus 1 bis 20 Atomen, die in einer reaktiven Alkenylgruppe endet, die ein reaktives Zentrum für die kovalente Bindung des Kronenethers an ein synthetisches Trägerharzteilchen gewährleistet. Gemäß den bevorzugten Ausführungsformen hat die mit dem Kronenethermolekül verknüpfte Linkerkette eine Länge von 2 bis 20 Atomen und/oder die endständige Alkenylgruppe stellt eine Vinylgruppe dar.

[0012] Die vorliegende Erfindung stellt ferner eine Chromatographiesäule bereit, welche das oben beschriebene bifunktionelle Kationenaustauschgemisch für die Kationenaustausch-Flüssigkeitschromatographie umfasst.

[0013] Die vorliegende Erfindung stellt ferner ein Verfahren zur Abtrennung eines ersten Kations von einem zweiten Kation in einem Kationengemisch, das wenigstens das erste und das zweite Kation enthält, bereit, wobei das Verfahren die Kontaktierung einer Flüssigchromatographiesäule umfasst, die das oben beschriebene bifunktionelle Kationenaustauschgemisch mit dem Kationengemisch enthält. Bei diesem Verfahren vermögen die mit der Festphase verknüpften Kronenetherfunktionalitäten mit dem ersten Kation Komplexe zu bilden, wodurch seine Elution aus der Säule in Bezug auf die Elution des zweiten Kations verzögert wird, wodurch eine wirksame Auftrennung der beiden Kationen erzielt wird. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird das Verfahren zur Abtrennung einer Spurenmenge eines Kations aus einer größeren Überschusskonzentration eines anderen Kations, vorzugsweise NH_4^+ bzw. Na^+ , verwendet.

[0014] Weitere Aspekte der vorliegenden Erfindung gehen aus der vorliegenden Beschreibung hervor.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

Fig. 1. Elutionsprofile verschiedener Kationen an einer typischen Kationenaustauschsäule auf Carboxylat-/Phosphonatbasis

[0015] Dargestellt ist das Elutionsprofil eines Gemisches aus Lithium-, Natrium-, Ammonium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumionen aus einer üblichen Kationenaustausch-Chromatographiesäule auf Carboxylat-/Phosphonat-Basis. Die Peaknummern bedeuten die folgenden Kationen: 1-Lithium, 2-Natrium, 3-Ammonium, 4-Kalium, 5-Magnesium und 6-Calcium.

Fig. 2. Elutionsprofile verschiedener Kationen an einer erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustauschsäule

[0016] Dargestellt ist das Elutionsprofil eines Gemisches aus Lithium-, Natrium-, Ammonium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumionen aus einer erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustausch-Chromatographiesäule. Die Peaknummern bedeuten die folgenden Kationen: 1-Lithium, 2-Natrium, 3-Ammonium, 4-Magnesium, 5-Calcium und 6-Kalium.

Fig. 3. Nachweis von Spurenmengen des Ammoniumkations in Anwesenheit eines 4000fachen Überschusses an Natriumkationen an einer erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustauschsäule

[0017] Dargestellt ist das Elutionsprofil eines Gemisches aus Natrium und Ammoniumkationen aus einer erfindungsgemäßen bifunktionellen und Ammoniumkationen aus einer erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustausch-Chromatographiesäule.

Die Peaknummer 1 bedeutet den Ammoniumpeak.

Fig. 4. Elutionsprofile verschiedener Kationen an einer üblichen monofunktionellen Kationenaustauschsäule auf Carboxylatbasis

[0018] Dargestellt ist das Elutionsprofil eines Gemisches aus Lithium-, Natrium-, Ammonium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumionen aus einer üblichen monofunktionellen Kationenaustausch-Chromatographiesäule auf Carboxylatbasis. Die Peaknummern bedeuten die folgenden Kationen: 1-Lithium, 2-Natrium, 3-Ammonium, 4-Magnesium, 5-Calcium und 6-Kalium.

Fig. 5. Elutionsprofile verschiedener Kationen an einer erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustauschsäule

[0019] Dargestellt ist das Elutionsprofil eines Gemisches aus Lithium-, Natrium-, Ammonium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumionen aus einer erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustausch-Chromatographiesäule. Die Peaknummern bedeuten die folgenden Kationen: 1-Lithium, 2-Natrium, 3-Ammonium, 4-Kalium, 5-Magnesium und 6-Calcium.

Fig. 6. Elutionsprofile verschiedener Kationen an einer erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustauschsäule

[0020] Dargestellt ist das Elutionsprofil eines Gemisches aus Lithium-, Natrium-, Ammonium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumionen aus einer erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustausch-Chromatographiesäule. Die Peaknummern bedeuten die folgenden Kationen: 1-Lithium, 2-Natrium, 3-Ammonium, 4-Kalium, 5-Magnesium und 6-Calcium.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

A. Bifunktionelles Kationenaustausch-Chromatographiegemisch

[0021] Die erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustauschgemische umfassen Trägerteilchen aus synthetischem Harz, denen (1) funktionelle Kronenethergruppen anhaften, die zur Bildung von Komplexen mit wenigstens einem Kation in einem damit in Kontakt stehenden Eluenten befähigt sind, wodurch die Eluierung wenigstens eines Kations aus den Gemischen verzögert wird, sowie (2) funktionelle Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen, die ebenfalls zur Wechselwirkung mit den im Eluenten vorliegenden Kationen befähigt sind. Die funktionellen Kronenether- und Nichtkronenethergruppen sind unabhängig voneinander und können auf unabhängige Weise Teil des chromatographischen Gemisches sein. Diese Kationenaustauschgemische sind inso-

fern "bifunktionell", als sie sowohl Kronenether- als auch Nichtkronenether-Kationenaustauschfunktionalitäten besitzen. "Monofunktionell" bedeutet hier, dass das Kationenaustauschgemisch lediglich funktionelle Nichtkronenethergruppen wie Sulfonate, Carboxylate, Phosphonate oder ein Gemisch davon verwendet.

[0022] Die Trägerteilchen aus synthetischem Harz des vorliegenden Gemisches können organischer oder anorganischer Natur sein und können aus einem in geeigneter Weise unlöslichen chromatographischen Material hergestellt werden, welches die Haftung der funktionellen Kronenether- und Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen, wie sie nachfolgend beschrieben werden, unterstützen. So z.B. können synthetische Polymerionenaustauschharze wie Poly-(phenolformaldehyd), Polyacryl- oder Polymethacrylsäure oder -nitril, Amin-Epichlorhydrin-Copolymere, Pflropfpolymere von Styrol auf Polyethylen oder Polypropylen, Poly(2-chlormethyl-1,3-butadien), Poly(vinylaromatische) Harze, abgeleitet z.B. von Styrol, α -Methylstyrol, Chlorstyrol, Chlormethylstyrol, Vinyltoluol, Vinylnaphthalin oder Vinylpyridin, die entsprechenden Ester der Methacrylsäure, von Styrol, Vinyltoluol, Vinylnaphthalin und ähnliche ungesättigte Monomere, Monovinylidenmonomere einschließlich der den Monovinylidenring enthaltenden N-heterocyclischen Verbindungen, Copolymere der obigen Monomere, Kieselerde und C_{18} -derivierte Kieselerde verwendet werden.

[0023] Der Größenbereich der synthetischen Trägerharzteilechen, die erfindungsgemäß verwendet werden können, beträgt gewöhnlich 5 bis 20 μm , obwohl auch erheblich kleinere oder größere Teilchen verwendet werden können. Diese können je nach dem konkreten erwünschten Verwendungszweck porös oder nichtporös sein.

[0024] Die erfindungsgemäßen synthetischen Trägerharzteilechen können z.B. durch allgemein bekannte Techniken der Suspensionspolymerisation hergestellt werden, welche die Suspendierung von Monomertröpfchen in einem wässrigen Medium umfassen, in dem es unlöslich ist. Unter geeigneten Bedingungen polymerisiert man das Polymer. Dies kann durch Mischen des Monomers mit Zusätzen in einem Suspendierungsmedium erfolgen. Wird dieses Medium gerührt, wird das Monomer zu Tröpfchen dispergiert, wonach man bis zur Vervollständigung der Polymerisation weiterrührt. Vorzugsweise sind die verwendeten Syntheseharze vom makroporösen Typ, wie sie allgemein verwendet werden, insbesondere Styrol-Divinylbenzol-Copolymer. Dieses kann z.B. nach dem Verfahren von Ikada et al., Journal of Polymer Science, 12:1829-1839 (1974) oder entsprechend der US-PS Nr. 4 382 124, Meitzner et al., hergestellt werden. Weitere Techniken für die Synthese der synthetischen Trägerharzteilechen sind aus

dem Stand der Technik allgemein bekannt und finden sich in den US-PS Nr. 3 915 642, 3 918 906, 3 920 398, 3 925 019 und in der Monographie "Dowex: Ion Exchange" 3. Aufl. (1964), veröffentlicht von der Dow Chemical Company, Midland, Michigan.

[0025] Die synthetischen Trägerharzteilechen umfassen vorzugsweise Kügelchen aus vernetztem Polymer oder Copolymer wie Styrol-Divinylbenzol-Copolymer, die in Anwesenheit eines Katalysators wie Benzoylperoxid copolymerisieren und 0 bis 100 Gew.-Divinylbenzolmonomer enthalten. Vorzugsweise enthält das Styrol-Divinylbenzol-Copolymer 25 bis 80 Gew.-% Divinylbenzolmonomer. Eine detaillierte Darstellung der Herstellung, Struktur und Morphologie von Polymeren auf Styrolbasis gibt Guyot und Bartholin, Prog. Polym. Sci., 8:277-332 (1982).

[0026] Den synthetischen Trägerharzteilechen der bifunktionellen Kationenaustauschgemische, wie sie hier beschrieben werden, haften "funktionelle Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen" an. Meist kommen als funktionelle Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen, wie sie hier verwendet werden, auf dem Gebiet der Kationenaustauschchromatographie allgemein bekannte und gemeinhin verwendete Gruppen in Frage, wie z.B. Sulfonat-, Carboxylat- oder Phosphonatgruppen. Kationen-Austauschharze, die Gemische der oben beschriebenen funktionellen Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen verwenden, sind ebenfalls aus dem Stand der Technik bekannt und werden in den erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustauschgemischen verwendet. Wird ein Gemisch aus funktionellen Gruppen des Nichtkronenether-Kationenaustauschs verwendet, kann je nach dem gewünschten Verwendungszweck ein Gemisch aus derartigen funktionellen Gruppen verwendet werden. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung besteht jedoch das Gemisch aus Carboxylat- und Phosphonatgruppen. Auf dem synthetischen Trägerharzteilechen haftend (s. unten) vermögen die funktionellen Gruppen des Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen mit den im Eluenten vorliegenden Kationen in Wechselwirkung zu treten. Beispiele für stationäre Phasen mit derartigen funktionellen Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen sind IonPac CS3, IonPac CS10, IonPac CS12, IonPac CS12A, IonPaC CG12A, IonPac CS14, IonPac Fast Cation I und II, OmniPac PCX-100 (jeweils beziehbar von der Firma Dionex Corporation, Sunnyvale, CA) und eine mit einem Polymer auf Kieselerdebasis beschichtete stationäre Phase, die Carboxylatgruppen als funktionelle Kationenaustauschgruppen enthält, beschrieben von Kolla et al., Chromatographia 23:465 (1987).

[0027] Den beschriebenen synthetischen Trägerharzteilechen der bifunktionellen Kationenaustauschgemischen haften auch funktionelle Kronenethergruppen an. "Funktionelle Kronenethergruppen" sind

solche, die mit wenigstens einem Kation in einem damit in Kontakt stehenden Eluenten zur Bildung von Komplexen befähigt sind, wodurch die Eluierung des einen Komplex darstellenden Kations aus dem bifunktionellen Kationenaustauschgemisch verzögert wird. Aus dem Stand der Technik sind viele unterschiedliche Kronenether bekannt, von denen alle erfindungsgemäß für eine Vielzahl von unterschiedlichen Verwendungszwecken in Frage kommen. Ihre Strukturen, Syntheseverfahren und ihr Vermögen, mit Kationen Komplexe zu bilden, sind gut dokumentiert (Blasius et al., (1978) *ibid.*, Delphin et al., (1978) *ibid.*, Lamb et al., (1989) *ibid.*, Hayashita et al., (1990) *ibid.*, Shirai et al., (1990) *ibid.*, Hayashita et al., (1991) *ibid.*, Hayashita und Bartsch (1991), *ibid.*, Hiraoka (1992) *ibid.*, Buschmann et al., (1994) *ibid.*, Okada et al., (1994) *ibid.* und Läubli et al., (1995) *ibid.*). Erfindungsgemäß verwendbare Kronenether umfassen dabei, ohne die Erfindung einzuschränken, 9-Kronen-3, 12 Kronen-4, 15-Kronen-5, 18-Kronen-6, 21-Kronen-7, 24-Kronen-8, 27-Kronen-9, 30-Kronen-10 und Kronenethermoleküle mit einem oder mehreren Substituenten, die aromatische Kronenether wie Benzo- oder Dibenzo-Kronenether, heteroaromatische, insbesondere Derivate von Pyridin, heterocyclische nichtaromatische zyklische Ringe, die Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten, wie Tetrahydrofuran, Piperidin und Pyrrolidin, alicyclische Substituenten, gesättigte C-Ringe wie Cyclopentan und Cyclohexan, aliphatische Substituenten und dergleichen darstellen (s. Christensen et al., *Chem. Rev.*, 74:351 (1974), Lindoy, *Chem. Soc. Rev.*, 4:421 (1975), Bradshaw et al., *J. Heterocycl. Chem.*, 11:649 (1974), Christensen et al., *Science*, 174:459 (1971) und Pedersen et al., *Angew. Chem, int. Ed. Engl.*, 11:16 (1972)). Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird der Kronenether 18-Kronen-6 verwendet. Derartige Kronenether sind entweder im Handel erhältlich oder können mit allgemein bekannten Techniken synthetisiert werden.

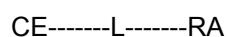
[0028] Allgemein bekannt ist auch, dass eines oder mehrere Sauerstoffatome in der makrozyklischen Ringstruktur des Kronenethers durch Stickstoff (Buschmann et al., (1994), *ibid.*), Schwefel (Buschmann et al., (1994), *ibid.*), Phosphor (Parles et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 92:3500 (1970)) oder $-CH_2$ (Richman et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 96:2268 (1974) und Timko et al., *J. Amer. Chem. Soc.*, 96:7097 (1974)) substituiert sein können und/oder dass die C-Atome der makrozyklischen Struktur gegebenenfalls durch Alkyl-, Alkoxy-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Hydroxyalkyl- oder Hydroxylgruppen substituiert sein können. Die vorliegende Erfindung umfasst die Verwendung all dieser derivierten Kronenethermoleküle.

[0029] Die in den hier beschriebenen bifunktionellen Kronenether-Kationenaustauschgemischen verwendeten Kronenether sind zur Bildung eines Komplexes mit wenigstens einem Kation in einem damit in Kon-

takt stehenden Eluenten befähigt. Gewöhnlich zeigt der verwendete Kronenether eine Selektivität für die Komplexbildung mit 1 bis 3 unterschiedlichen Kationenarten, vorzugsweise mit 1 bis 2 unterschiedlichen Kationenarten und insbesondere mit lediglich einer Kationenart. Bildet ein Kronenether selektiv Komplexe mit lediglich einer Kationenart, ist diese gewöhnlich K^+ , Na^+ , Li^+ oder NH_4^+ . Bei Kationen, die mit dem (den) verwendeten Kronenethermolekül(en) keinen Komplex bilden, hängt das Elutionsprofil dieser Kationen lediglich von der Art der im bifunktionellen Gemisch verwendeten Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen ab. Die Eluierung von Kationen, die jedoch einen Komplex mit dem (den) verwendeten Kronenether(n) bilden, ist im Verhältnis zu den übrigen Kationen verzögert. Die Selektivität der Säule für bestimmte Kationenarten kann durch Verwendung eines geeigneten Kronenethermoleküls, das eine bekannte Selektivität aufweist, optimiert werden. Wie oben beschrieben, ist die Komplexbildungsselektivität für einen weiten Bereich unterschiedlicher Kronenethermoleküle gut dokumentiert.

[0030] Für bestimmte Verwendungszwecke können die erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustauschgemische zwei oder mehrere unterschiedliche funktionelle Kronenethergruppen umfassen, von denen jede die gleiche oder unterschiedliche Spezifität bezüglich der Komplexbildung mit Kationen aufweist. Wenn somit in einem bifunktionellen Kationenaustauschgemisch zwei oder mehrere unterschiedliche funktionelle Kronenethergruppen verwendet werden, können diese für ein bestimmtes Kation dieselbe Affinität zur Komplexbildung zeigen oder mit wenigstens einem Kation unterschiedliche Affinität zur Komplexbildung aufweisen. Gewöhnlich werden in einem bifunktionellen Kationenaustauschgemisch 1 bis 3 unterschiedliche funktionelle Kronenethergruppen verwendet, vorzugsweise jedoch 1 bis 2 unterschiedliche funktionelle Kronenethergruppen und insbesondere eine einzige funktionelle Kronenethergruppe.

[0031] Mit der funktionellen Kronenethergruppe verknüpft ist eine Linkerkette, die zur Verknüpfung der funktionellen Kronenethergruppe mit den synthetischen Trägerharzteilen dient. Die Linkerketten, die hier verwendet werden, umfassen eine gerade Kette (ohne Verzweigungen) aus 1 bis 20 Atomen mit einer endständigen reaktiven Alkenylgruppe, um eine mögliche Stelle für die kovalente Bindung des Kronenethers an die synthetischen Trägerharzteile abzugeben. Vor der Verknüpfung mit den synthetischen Trägerharzteilen haben die Kronenetherverbindungen der vorliegenden Erfindung die folgende Struktur:



worin "CE" das Kronenethermolekül, wie oben beschrieben, darstellt, "L" die Linkerkette darstellt und

"RA" die endständige reaktive Alkenylgruppe, vorzugsweise eine Vinylgruppe, darstellt. Die Linkerkette kann mit dem Kronenether an einer beliebigen Stelle verknüpft sein, die die Fähigkeit des Kronenethers zur Komplexbildung mit einem bestimmten Kation nicht erheblich beeinträchtigt. Wie oben beschrieben, kann das Gerüst der Linkerkette "L" eine Länge von 1 bis 20 Atomen, gewöhnlich von 2 bis 20 Atomen, häufig von 3 bis 15 Atomen, vorzugsweise von 4 bis 10 Atomen, insbesondere von 4 bis 7 Atomen und ganz besonders von 5 Atomen aufweisen. Die Linkerkette kann unverzweigt oder verzweigt sein, ist jedoch vorzugsweise unverzweigt und kann gesättigte oder ungesättigte C-Atome, Heteroatome wie Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatome und/oder aromatische Gruppen umfassen. Die Linkerkette ist vorzugsweise aus gesättigten oder ungesättigten C-Atomen und insbesondere aus gesättigten C-Atomen zusammengesetzt. Ist die Linkerkette verzweigt, umfasst das unverzweigte Linkerkettengerüst 1 bis 20 Atome, während die verzweigte Linkergruppe gewöhnlich höchstens insgesamt 40 C-Atome, vorzugsweise höchstens 30 C-Atome und insbesondere höchstens 25 C-Atome aufweist. Zur Verzweigung kann es an einem beliebigen Atom in der Linkerkette kommen, ohne dass die durch Routineversuche ermittelte Säulenleistung erheblich beeinträchtigt würde. Wie oben ausgeführt, kann die Linkerkette "L" C-Atome oder Heteroatome wie Sauerstoff oder Schwefel umfassen. Gewöhnlich enthält die Linkergruppe 0 bis 3 Heteroatome, häufiger 0 bis 2, vorzugsweise 0 bis 1 und insbesondere 0 Heteroatome. Die Heteroatome können in der Linkerkette an verschiedenen Stellen angeordnet sein, ohne dass sie auf die Kationenauffrenneigenschaften des Gemisches eine erhebliche negative Wirkung auf die Kationenauffrenneigenschaften des Gemisches hätten. Die Ermittlung der Stelle, an der die Heteroatome in der Linkerkette wirksam angeordnet werden können, ist für den Fachmann auf dem vorliegenden Gebiet leicht durchzuführen.

[0032] Ein oder mehrere Atome der Linkerkette "L" können auch unabhängig voneinander alkyl-, alkoxy-, hydroxyalkyl- oder Hydroxyl-substituiert sein. Derartige Substitutionen können zweckmäßigerweise an jedem Atom der Linkerkette mit üblichen Synthesetechniken durchgeführt werden. Meist weisen die Alkyl-, Alkoxy- und Hydroxyalkylsubstituenten weniger als 10 C-Atome, gewöhnlich weniger als 6 C-Atome, häufiger weniger als 4 C-Atome, vorzugsweise weniger als 3 C-Atome und insbesondere 1 C-Atom auf.

[0033] Die Herstellung der funktionellen Kronenethergruppen, mit denen Linkerketten kovalent verknüpft werden, sind dem Durchschnittsfachmann allgemein bekannt. So z.B. beschreiben Ikeda et al., *J. Org. Chem.*, 45:5355 (1980) und McDaniel et al., *J. Heterocycl. Chem.*, 26:413 (1989) bekannte Verfah-

ren zur Herstellung einer Vielzahl unterschiedlich derivierter Kronenethermoleküle.

[0034] Die funktionellen Kronenether-Kationenaustauschgruppen und die funktionellen Kronenethergruppen können mit den Syntheseharzträgerteilen nach an sich bekannten Verfahren verknüpft werden. Auch kann eine funktionelle Gruppe mit der synthetischen stationären Phase verknüpft werden, worauf die Verknüpfung der anderen Gruppen erfolgt oder die unterschiedlichen Arten von funktionellen Gruppen werden mit der stationären Phase gleichzeitig verknüpft. Die oben beschriebenen funktionellen Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen und die funktionellen Kronenethergruppen, wie sie oben beschrieben wurden, können mit den Syntheseharzträgerteilen durch eine Vielzahl von Methoden "verknüpft" werden. So z.B. können die funktionellen Gruppen, die hier verwendet werden, kovalent gebunden oder auf die Oberfläche der Syntheseharzträgerteile nach dem Verfahren gemäß der US-PS Nr. 5 503 933, Afeyan et al., aufgepfropft werden. Konkret werden bei dem von Afeyan et al. beschriebenen Verfahren das Molekül bzw. die Moleküle mit einem festen Träger verbunden, wobei dieser selbst zugängliche ungesättigte Gruppen wie reaktive Alkenylgruppen aufweist, wobei die Verbindung kovalent an den festen Träger durch eine Radikalreaktion zwischen den zugänglichen ungesättigten Gruppen kovalent gebunden wird. Da die funktionellen Nichtkronenether- und Kronenethergruppen sowie die Syntheseharzträgerteile, wie sie hier verwendet werden, zugängliche ungesättigte Gruppen besitzen, kann das beschriebene Verfahren auch zur kovalenten Verknüpfung der beiden Arten funktioneller Gruppen mit den Syntheseharzträgerteilen verwendet werden (s. Jepson et al., *Pure Appl. Chem.*, 65:489 (1993)).

[0035] Wird die funktionelle Kronenethergruppe mit dem festen Träger vor der funktionellen Nichtkronenethergruppe verknüpft, kann man sich der chemischen Bindung oder der Adsorption des Kronenethers mit dem nicht funktionalisierten festen Träger bedienen. So z.B. können Polymerharze auf Kronenether-Basis durch Copolymerisation von Divinylbenzol mit Kronenether-Vinylmonomeren erzeugt werden. Mit Divinylbenzol vernetzte Vinylbenzylchlorid-Copolymere können mit funktionellen Kronenethern umgesetzt werden, um eine kovalent gebundene stationäre Phase zu ergeben. Kronenether enthaltende Kondensationspolymere können durch Kondensation von Formaldehyd in Ameisensäure mit einem Dibenzokronenderivat oder durch Kondensation von Phenol und Formaldehyd mit Monobenzokronenethern hergestellt werden.

[0036] Außerdem können die funktionellen Nichtkronenether- und die Kronenethergruppen unabhängig oder gleichzeitig in ein Latexpolymer eingearbei-

tet werden, das auf die Oberfläche der Syntheseharzträgerteilchen, wie in der US-PS Nr. 5 324 752 beschrieben, abgeschieden werden. Wie in der US-PS Nr. 5 324 752 beschrieben, umfasst die Herstellung des Latexpolymers die Polymerisation eines oder mehrerer Monomere, die sowohl die funktionellen Nichtkronenether- oder Kronenethergruppen enthalten und eine endständige reaktive Alkenylgruppe aufweisen, mit einem vernetzenden Divinylmonomer, das eine zugängliche, jeweils endständige Alkenylgruppe aufweist, und gegebenenfalls mit einem anderen Monoalkenylmonomer. Die Menge des gegebenenfalls dem Reaktionsgemisch zugesetzten Monoalkenylmonomers ermöglicht die Verdünnung bzw. Steuerung der relativen Zahl der Kationenaustauschzentren, die am Polymerendprodukt vorhanden sind. Die obigen Komponenten werden in der wässrigen Phase unter Bildung einer Suspension von Kolloidteilchen polymerisiert, die im Allgemeinen als Latex bezeichnet werden, der seinerseits irreversibel mit der Festphase über ein "Dispergatormaterial" verknüpft ist, das funktionelle Zentren aufweist, die irreversibel sowohl mit dem Latexpolymer als auch mit der Festphase verknüpft werden, wodurch es zu einer dauerhaften Verknüpfung zwischen diesen kommt. Die Polymerisationsreaktion kann durch die üblichen Techniken der Emulsionspolymerisation, wie z.B. durch Erwärmen und Rühren einer Monomersuspension in einem geeigneten Lösungsmittel in Anwesenheit eines geeigneten Emulgators erfolgen. Die Polymerisation kann aber auch durch Suspensions-, Masse- oder Lösungspolymerisation erfolgen, gefolgt von der Zerkleinerung des Harzes bis zu einer gewünschten Größe mit mechanischen Mitteln wie Kugelmühlen, Stabmühlen und dergleichen. Die vernetzenden und gegebenenfalls zugesetzten Monoalkenylverdünnungsmonomere können durch viele unterschiedliche, allgemein bekannte Synthesereaktionen hergestellt werden. Insbesondere sind die Vernetzungsmonomere Moleküle mit Alkenylgruppen an beiden Enden, wobei die Gruppe, welche die endständigen Alkenylgruppen trennt, gegebenenfalls z.B. aromatischer oder aliphatischer Natur sein und ein oder mehrere Heteroatome wie Sauerstoff oder Schwefel aufweisen kann. Die gegebenenfalls zugesetzten Monomere besitzen eine einzige endständige Alkenylgruppe und können auf der Basis von Styrol, Acrylat oder Methacrylat beruhen. Erfindungsgemäß verwendbare Dialkenylvernetzer sind z.B. Divinylbenzol, Diethylenglycol, Dimethacrylat und Ethylenmethacrylat oder entsprechende Acrylate davon. Konkrete gegebenenfalls zugesetzte Monoalkenylmonomere sind z.B. Styrol, Methylmethacrylat und 2-Ethoxyethylmethacrylat oder entsprechende Acrylate davon. Vorzugsweise sind die relativen Reaktivitäten der ausgewählten Monomerkomponenten ähnlich, was eine annähernd gleichmäßige Verteilung sämtlicher Monomereinheiten im als Endprodukt erhaltenen Latexpolymerprodukt gewährleistet.

[0037] Das wie oben beschrieben hergestellte Latexpolymer kann auf die Oberfläche eines Syntheseharzträgerteilchens "aufgebracht" (und dadurch damit "verknüpft" werden), und zwar durch eine Brücke aus einem "Dispergatormaterial", das sich irreversibel sowohl mit dem Latexpolymer als auch mit den festen Trägerteilchen verbindet, wodurch eine Brücke zustande kommt (s. US-PS Nr. 5 324 752). Je nach den festen Trägerteilchen und dem Latexpolymer kann der Dispergator ein beliebiges Material sein, das die Klumpenbildung während der Suspension im für die Polymerisation verwendeten wässrigen Medium verhindern kann. So z.B. kann der Dispergator ausgewählt werden unter Methacrylsäurecopolymeren, Polymaleaten, sulfonierten Polymeren, Polyvinylpyrrolidonestern, Gummis auf pflanzlicher Basis, Ligninen und Cellulosederivaten. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform kann das Dispergatormaterial aus Polyvinylalkohol, sulfoniertem Lignin, Polyvinylpyrrolidon, Gummi arabicum, Gelatine, Maleinsäure-Vinylacetat-Copolymer oder Styrol-Maleinsäureanhydrid-Copolymer gebildet werden. Gewöhnlich macht der Dispergator 0,1 bis 25 %, bezogen auf das Gewicht des Wassers, aus.

[0038] Die irreversible Verknüpfung eines Dispergators mit den Syntheseharzträgerteilchen kann durch kovalente Bindung über verschiedene Mechanismen erfolgen. Einer der Mechanismen besteht in der kovalenten Bindung über eine Radikalpolymerisationsreaktion. Freie Radikale werden gewöhnlich in dem zu bildenden Polymer der Trägerharzteilchen erzeugt und halten die Polymerisation des Polymers aufrecht, begünstigen die Verzweigung, die Bildung neuer Brückenketten und die Vernetzung. Auf der Stufe der Polymerisation der Harzträgerteilchen kann ein Initiator verwendet werden, welcher die Polymerisationsreaktion initiiert und aufrechterhält. Ist die Initiatorkonzentration hoch genug, werden mehr Freiradikalzentren gebildet, als während der Polymerisationsreaktion verbraucht werden können, so dass andere vorliegende chemische Verbindungen wie der Dispergator damit in Reaktion treten können. Der Dispergator kann sich kovalent mit dem Polymer der Harzsubstante verbinden. So z.B. wird vermutet, dass ein Polyvinylalkoholdispergator kovalent mit einem anderen Polymer verknüpft wird, wenn die Initiatorkonzentration hoch genug ist (Ikada et al., Journal of Polymer Science, 12:1829–1839 (1974)). Bei der Untersuchung des Prozesses der Teilchenbildung während der Suspensionspolymerisation wurde festgestellt, dass Polyvinylchlorid chemisch auf den Dispergator aufgepfropft werden kann (Kirk et al., Encyclopedia of Chemical Technology, 3. Aufl., Bd. 23, SS. 888–890 (1983)).

[0039] Eine zweite Methode der irreversiblen Verknüpfung des Dispergators mit den Harzträgerteilchen kann durch ständige physikalische Verknüpfung ("Verfilzung") erfolgen. Bei diesem Mechanismus

können relativ kleine Polymere wie der Dispergator auf der Basis von sulfoniertem Lignin oder der Polyvinylalkoholdispergator im Verlaufe der Polymerisationsreaktion auf Dauer mit dem Polymer der Harzträgerpartikelchen "verfilzt" werden.

[0040] Die irreversible Verknüpfung des Dispergators mit dem wie oben beschrieben hergestellten Latexpolymer kann durch kovalente Bindung wie oben beschrieben oder durch elektrostatische Kräfte erfolgen. So z.B. können die Syntheseharzträgerpartikelchen aus Styrol-Divinylbenzol-Copolymer hergestellt werden und der Dispergator kann ein Gemisch aus sulfoniertem Lignin und einem Dispergator auf der Basis von Gummi arabicum darstellen. Das sulfonierete Lignin kann irreversibel mit den Syntheseharzträgerpartikelchen durch kovalente Bindung oder durch dauerhafte Verfilzung verknüpft werden, wodurch eine negativ aufgeladene Oberfläche entsteht, auf der das Latexpolymer elektrostatisch angesammelt wird. Die konkreten Methoden zur Durchführung des obigen Verfahrens werden in der US-PS Nr. 5 324 752 beschrieben.

[0041] Funktionelle Kronenethergruppen können auch mit einem Syntheseharzträger verknüpft werden, der bereits darauf festhaftende übliche funktionelle Nichtkronenethergruppen aufweist, und zwar durch Behandlung des üblichen funktionalisierten festen Trägers mit einem Säurechlorid und nachfolgende Umsetzung des Gemisches mit einer Monoazkronenverbindung unter Ausbildung einer beständigen kovalenten Amidbindung. Es kann aber auch eine Hydroxymethylkronenverbindung über Etherbildung unter Verwendung eines chlormethylhaltigen Harzes verknüpft werden. Ein Kronenether mit einer Verknüpfungsgruppe kann auch über eine endständige funktionelle, Silicium enthaltende Gruppe mit einer Kieselerdeoberfläche verknüpft werden.

[0042] Die Zahl der funktionellen Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen kann verglichen mit der Zahl der mit dem festen Träger verknüpften funktionellen Kronenethergruppen je nach dem gewünschten Verwendungszweck stark variieren. Gewöhnlich macht die Zahl der mit einer festen Phase verknüpften funktionellen Nichtkronenether-Austauschgruppen 35–65 % der Zahl der damit verknüpften funktionellen Kronenethergruppen, vorzugsweise jedoch 40–60 % und insbesondere 45–55 %, aus.

[0043] Nach der Verknüpfung der funktionellen Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen und funktionellen Kronenethergruppen mit den Syntheseharzträgerpartikelchen können die funktionalisierten Partikelchen, wie oben beschrieben, in Chromatographiesäulen nach der allgemein üblichen Methodik gepackt und für die Hochleistungs-Kationenaustauschchromatographie verwendet werden. So z.B. beschreibt die US-PS Nr. 4 351 909 Verfahren zur Her-

stellung von Chromatographiesäulen, bei denen die Ansammlung der Latexpolymere auf den Syntheseharzträgerpartikelchen oder die kovalente Bindung vor dem Packen der Säule mit diesen Partikelchen unter Druck erfolgen. Andererseits können Chromatographiesäulen auch zuerst mit den Syntheseharzträgerpartikelchen unter Druck gepackt werden, wonach dann darauf das Ansammeln des Latexpolymers erfolgt (siehe die US-PS'en Nr. 4 438 047 und 4 351 909).

B. Die Verwendung der bifunktionellen Kationenaustauschgemische

[0044] Die erfindungsgemäßen bifunktionellen Gemische für die Kationenaustausch-Chromatographie sind in erster Linie für die Abtrennung von Kationen in wässrigen Eluentenlösungen geeignet, wie sie in der Kationenaustausch-Chromatographie verwendet werden. Dies ermöglicht die Realisierung einer Reihe unterschiedlicher Verwendungszwecke. Als schwierig erwiesen hat sich z.B. der Versuch eines Nachweises der Anwesenheit von Spuren Mengen an Ammonium in Anwesenheit großer Konzentrationen an Natrium in Trinkwasser mit den üblichen Kationenaustauschsäulen auf Sulfonat-, Carboxylat- und/oder Phosphonat-Basis, da der große Na-Peak häufig den weit kleineren Ammoniumpeak, der unmittelbar danach folgt, undeutlich werden läßt. Durch Verwendung eines erfindungsgemäßen bifunktionellen Gemisches für den Kationenaustausch, das eine funktionelle Kronenethergruppe umfasst, die mit dem Ammoniumkation einen spezifischen Komplex bildet, nicht jedoch mit dem Natrium-Kation, kann die Eluierung des Ammoniums in Bezug auf das Natrium verzögert werden, wodurch eine erheblich wirksamere Abtrennung und die Möglichkeit des Nachweises des kleinen Ammoniumpeaks gewährleistet werden. Die erfindungsgemäßen bifunktionellen Gemische sind somit für den Nachweis von Spuren eines Kations in Anwesenheit eines großen Überschusses eines anderen Kations geeignet. In dieser Hinsicht sind die beschriebenen Kationenaustauschharze geeignet für den Nachweis eines ersten Kations in Anwesenheit eines großen Überschusses eines anderen Kations. Gewöhnlich liegt das zweite Kation in einer Konzentration vor, die das 0- bis 4000fache des ersten Kations, vorzugsweise das 0- bis 2000-fache und insbesondere das 0- bis 500fache der Konzentration des ersten Kations ausmacht.

[0045] Obwohl üblicherweise verwendete Kationenaustauschsäulen für die Abtrennung von Kationen aus unterschiedlichen Kationengemischen geeignet sind, ist die Abtrennung häufig nicht zufriedenstellend, da zwei oder mehrere unterschiedliche Kationen annähernd gleichzeitig eluiert werden können. Durch Verwendung eines bifunktionellen Kationenaustauschharzes, bei dem die Kronenetherfunktionalität selektiv ist im Hinblick auf die Komplexbildung mit lediglich einem der beiden Kationen, die gewöhn-

lich annähernd gleichzeitig eluiert werden, kann eine wirksame und vollständige Abtrennung erzielt werden. Die erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustauschgemische können daher problemlos zur Abtrennung eines ersten Kations von einem zweiten Kation in einem Gemisch verwendet werden, das beide Kationen enthält, wobei die funktionelle Kronenethergruppe selektiv ist im Hinblick auf die Komplexbildung lediglich mit dem ersten Kation, nicht jedoch mit dem zweiten.

[0046] Die nachfolgenden nicht einschränkenden Beispiele geben eine detailliertere Beschreibung der Erfindung.

BEISPIEL 1 – Herstellung von 2-(Oct-7-enyl)-18-Kronen-6

Stufe 1: 7-Octenylhexaethylenglycol

[0047] 11,1 g metallisches Kalium wurden 200 ml wasserfreiem Dioxan in einem Reaktionsgefäß zugesetzt, das unter trockenem Stickstoff gehalten wurde. Der Inhalt des Gefäßes wurde dann gerührt und auf ca. 50°C erwärmt. Danach wurden in mehreren Portionen unter Aufrechterhaltung der Temperatur unterhalb ca. 85°C 137 g frisch destilliertes Pentaethylenglycol zugesetzt. Nach vollständiger Lösung des Kaliums wurde das Gemisch während ca. 1 Stunde weitergerührt, wonach 49 g 1,2-Epoxydecen zugesetzt wurden. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei 80°C 12 Stunden lang weitergerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und vorsichtig mit konzentrierter HCl bis zu einem pH von 2 angesäuert, wonach die Feststoffe abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde dann eingedampft und ergab 203 g einer viskosen Flüssigkeit. Diese wurde dann unter Vakuum fraktioniert, wobei man zuerst einen Überschuss von 71 g Pentaethylenglycol bei 143–162°C/0,1 mm Hg sammelte, wonach 66 g des Hexaethylenglycol-octenylderivats (Siedepunkt 210–218°C/0,05 mm Hg) gesammelt wurden.

Stufe 2: 2-(7-Octenyl)-18-Kronen-6

[0048] Mit Hilfe eines Mörsers wurden 34 g Kaliumhydroxid pulverisiert und dann in einen 50 ml wasserfreies Dioxan enthaltenden Kolben gegeben. Die Hydroxidaufschlammung wurde dann gerührt und unter trockenem Stickstoff auf 60°C erwärmt. Bei dieser Temperatur wurde eine Lösung von 32 g Hexaethylenglycol-octenylderivat und 15,7 g p-Toluolsulfonylchlorid in 150 ml wasserfreiem Dioxan sehr langsam über einen Zeitraum von 6 Stunden zugegeben. Das Reaktionsgemisch rührte man dann 12 Stunden lang bei 55–60°C und ließ es dann langsam auf Raumtemperatur abkühlen. Die Feststoffe wurden dann abfiltriert, wonach das Filtrat eingedampft wurde, bis das gesamte restliche Dioxan entfernt war. Der Rückstand (48 g, eine braune viskose Flüssigkeit) wurde dann

mit einer geringen Menge an Methylendichlorid (50 ml) verdünnt und durch eine kurze Tonerdeschicht geschickt. Die Säule wurde dann mit 500 ml Hexan und 500 ml Methylendichlorid eluiert. Die vereinigten Eluate wurden dann eingedampft, so dass man 37 g einer roten viskosen Flüssigkeit erhielt. Diese enthielt aufgrund der Gaschromatographie 2-(Oct-7-enyl)-18-Kronen-6 in einer Konzentration von ca. 60 %. Der reine Kronenether konnte bei einer Ausbeute von 25–50 % (ca. 12 g) durch Fraktionierung unter Vakuum und Sammeln des Produktes mit einem Siedepunkt von 162–166°C/0,04 mm Hg erhalten werden. Das teilweise gereinigte Rohprodukt kann jedoch ohne Destillation verwendet werden.

BEISPIEL 2 – Herstellung von 2-(10-Undecylenyloxymethyl)-18-Kronen-6

[0049] Die Herstellung von 2-(10-Undecylenyloxymethyl)-18-Kronen-6 kann im Wesentlichen so durchgeführt werden, wie sie Wu et al., Anal. Chem., 62:968 (1990), beschreiben. Für die Zwecke der vorliegenden Synthese wurde die Verbindung jedoch nach der Methode von Manecke et al., Makromol. Chem., 182:3017 (1981), die nachfolgend beschrieben wird, hergestellt:

Einer Suspension von Natriumhydrid (0,7 g einer 60%igen Öldispersion) in 25 ml wasserfreiem Dioxan wurde unter wasserfreiem Argon eine Lösung von 1,0 g 2-Hydroxymethyl-18-Kronen-6 in 25 ml wasserfreiem Dioxan zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde dann bei Raumtemperatur während 75 Minuten gerührt, wonach eine Lösung von 1,6 g 10-Undecylenylbromid in 10 ml wasserfreiem Dioxan zugesetzt wurde. Danach rührte man 15 Stunden weiter. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Wasser gegossen, auf einen pH von 1 mit verdünnter HCl angesäuert und dann mit Methylendichlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden dann mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die restlichen Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand wurde unter Vakuum eingedampft. Man erhielt Undecylenyloxymethyl-Kronenether bei 140–160°C/0,04 mm Hg. Ausbeute – 1,4 g.

BEISPIEL 3 – Herstellung von 2-(4-Vinylbenzyloxymethyl)-18-Kronen-6

[0050] Die Herstellung von 2-(4-Vinylbenzyloxymethyl)-18-Kronen-6 erfolgte im Wesentlichen nach Manecke et al., Makromol. Chem., 182:3017 (1981), und zwar wie folgt:

Einer unter wasserfreiem Argon gerührten Suspension von NaH (1,7 g, 60%ige Dispersion in Öl) in Dioxan (50 ml) wurde 2-Hydroxymethyl-18-Kronen-6 (4,0 g) zugesetzt. Nach 45 Minuten bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 4-Vinylbenzylchlorid (4,5 g) in Dioxan (10 ml) zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde dann bei Raumtemperatur während 15 Stunden gerührt, in Wasser gegossen und mit Me-

thylendichlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Die restlichen Lösungsmittel wurden entfernt und der Rückstand wurde durch Chromatographie an Silicagel gereinigt. Der erhaltene derivierte Kronenether wurde dann mit einem Gemisch aus Methanol und Ammoniumhydroxid (25:1) eluiert. Die Ausbeute betrug 5,5 g.

BEISPIEL 4 – Herstellung von 2-Allyloxymethyl-18-Kronen-6

[0051] Die Herstellung von 2-Allyloxymethyl-18-Kronen-6 erfolgte im Wesentlichen nach Ikeda et al., J. Org. Chem., 45:5355 (1980) und zwar wie folgt:

Stufe 1: Allyloxymethylhexaethylenglycol

[0052] 4,3 g metallisches Kalium wurden in einen Kolben mit 100 ml wasserfreiem Dioxan gegeben. Der Inhalt des Kolbens wurde unterwasserfreiem Argon gerührt, wonach in mehreren kleinen Portionen während 15 min 50,3 g Pentaethylenglycol zugegeben wurden. Danach ließ man die Temperatur des Reaktionsgemisches langsam auf ca. 75°C ansteigen, wonach das Gemisch gerührt wurde, bis das gesamte Kalium gelöst war. Danach wurde noch 1 Stunde lang weitergerührt. Anschließend wurden auf einmal 12,5 g Allylglycidylether zugegeben, wonach das erhaltene Gemisch bei 80–100°C 15 Stunden gerührt wurde. Nach der Reaktion wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und sorgfältig mit konz. HCl auf einen pH von 1 angesäuert, wonach die ausgefällten Feststoffe abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde dann in einen Destillationskolben gegeben, wonach das Lösungsmittel entfernt wurde. Der Rückstand wurde dann unter Vakuum fraktioniert, wonach man einen Überschuss an Pentaethylenglycol (Kp 138–145°C/0,05 mm Hg, 33 g) sammelte und anschließend das Endprodukt Allyloxymethylhexaethylenglycol (Kp 180–184°C/0,04 mm Hg, 18 g) erhielt.

Stufe 2: 2-Allyloxymethyl-18-Kronen-6

[0053] 18,6 g KOH-Pellets wurden in einem Mörser fein pulverisiert und zusammen mit 90 ml wasserfreiem Dioxan in einen Reaktionskolben gegeben. Unter wasserfreiem Argon und unter starkem Rühren bei 60°C wurde über 6 Stunden lang eine Lösung aus 9,9 g p-Toluolsulfonylchlorid und 17,8 g Hexaethylenglycol-Allyloxymethyl-Derivat in wasserfreiem Dioxan (125 ml) zugetropft. Nach Abschluss der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 15 Stunden lang bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt, wonach der Feststoff abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde dann unter vermindertem Druck eingeeengt, wodurch man das Rohprodukt, eine braune Flüssigkeit (25 g), erhielt. Dieses wurde dann unter Vakuum fraktioniert, wobei die

Fraktion mit einem Kp von 122–131°C/0,02 mm Hg gesammelt wurde. Ausbeute 7,0 g.

BEISPIEL 5 – Herstellung von 2-(3-Butenyl)-18-Kronen-6

[0054] Diese Verbindung kann, wie von McDaniel et al., J. Heterocycl. Chem., 26:413 (1989) beschrieben, hergestellt werden, wurde jedoch im Wesentlichen, wie von Ikeda et al., J. Org. Chem., 45:5355 (1980) beschrieben hergestellt, und zwar wie folgt

Stufe 1: 3-Butenylhexaethylenglycol

[0055] 4,5 g metallisches Kalium wurden in einen Kolben mit 150 ml wasserfreiem Dioxan gegeben. Der Inhalt des Kolbens wurde unterwasserfreiem Argon gerührt, wonach in mehreren kleinen Portionen während 15 min 60 g Pentaethylenglycol zugegeben wurden. Danach ließ man die Temperatur des Reaktionsgemisches langsam auf ca. 80°C ansteigen, wonach das Gemisch gerührt wurde, bis das gesamte Kalium gelöst war. Danach wurde noch 2 Stunden lang weitergerührt. Anschließend wurden auf einmal 12 g 1,2-Epoxyhexen zugegeben, wonach das erhaltene Gemisch bei 80–100°C 15 Stunden gerührt wurde. Nach der Reaktion wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und sorgfältig mit konz. HCl auf einen pH von 1 angesäuert, wonach die ausgefällten Feststoffe abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde dann in einen Destillationskolben gegeben, wonach das Lösungsmittel entfernt wurde. Der Rückstand wurde dann unter Vakuum fraktioniert, wonach man einen Überschuss an Pentaethylenglycol (Kp 138–145°C/0,05 mm Hg, 33 g) sammelte und anschließend das Endprodukt Butenylhexaethylenglycol (Kp 162–168°C/0,04 mm Hg, 22 g) erhielt.

Stufe 2: 2-(3-Butenyl)-18-Kronen-6

[0056] 26 g KOH-Pellets wurden in einem Mörser fein pulverisiert und zusammen mit 50 ml wasserfreiem Dioxan in einen Reaktionskolben gegeben. Unter wasserfreiem Argon und unter starkem Rühren bei 60°C wurde über 6 Stunden lang eine Lösung aus 14,5 g p-Toluolsulfonylchlorid und 24,8 g Hexaethylenglycol-Butenylderivat in wasserfreiem Dioxan (125 ml) zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde dann 15 Stunden lang bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt, wonach der Feststoff abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde dann unter vermindertem Druck eingeeengt, wodurch man das Rohprodukt, eine braune Flüssigkeit (37 g), erhielt. Dieses wurde dann unter Vakuum fraktioniert, wobei die Fraktion mit einem Kp von 148–155°C/0,1 mm Hg gesammelt wurde. Ausbeute 13,5 g.

BEISPIEL 6 – Kationenaustausch-Chromatographie mit üblichen Säulen verglichen mit bifunktionellen Säulen

[0057] Die Vorteile der erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationen-Austauschgemische wurden durch Vergleich der Chromatographieergebnisse, erhalten mit einer bifunktionellen Säule, mit jenen, die mit üblichen Kationenaustauschsäulen erhalten wurden, nachgewiesen. [Fig. 1](#) zeigt die chromatographische Abtrennung von Alkalimetallen, Erdalkalimetallen und Ammonium mit Hilfe einer üblichen aufgepfropften Carboxylat-Phosphonat-Phase (IonPac CS12A, Dionex Corporation, Sunnyvale, CA). Das Kationengemisch enthielt die folgenden Kationen in der folgenden Konzentration: Lithium – 0,5 mg/l, Natrium – 2,0 mg/l, Ammonium – 2,5 mg/l, Kalium – 5,0 mg/l, Magnesium – 2,5 mg/l und Calcium – 5,0 mg/l. Das Eluierungsmittel war 22 mN Schwefelsäure bei einer Fließgeschwindigkeit von 1,0 ml/min und einem Einspritzvolumen von 25 µl.

[0058] Wie [Fig. 1](#) zeigt, trennte die übliche Kationenaustauschsäule jedes der sechs unterschiedlichen Kationen im Gemisch über einen Zeitraum von weniger als 15 Minuten ab. Obwohl die einzelnen Kationen im Gemisch bis zu einem gewissen Grad abgetrennt wurden, eluierten Lithium, Natrium, Ammonium und Kalium sehr nahe beieinander, was zur Folge haben kann, dass die Abtrennung nicht vollständig ist. Festzustellen ist, dass die Auflösung des Natrium- und Ammoniumpeaks nicht zufriedenstellend war.

[0059] Um festzustellen, ob ein erfindungsgemäßes bifunktionelles Kationenaustauschgemisch, das eine funktionelle Kronenethergruppe enthält, die mit Kaliumionen in hohem Maße und mit Ammoniumionen in geringerem Maße Komplexe bildet, in der Lage ist, die Kationenabtrennung aus einem Gemisch unterschiedlicher Kationen selektiv zu verbessern, wurden funktionelle 18-Kronen-6-Gruppen kovalent auf die oben beschriebene stationäre Phase auf Carboxylat-Phosphonat-Basis aufgepfropft, um eine bifunktionelle Phase zu ergeben. Es wurde ein Kationengemisch mit den nachfolgend aufgeführten Konzentrationen hergestellt und dann auf die bifunktionelle Säule aufgebracht: Lithium – 1,0 mg/l, Natrium – 4,0 mg/l, Ammonium – 10,0 mg/l, Kalium – 10,0 mg/l, Magnesium – 5,0 mg/l und Calcium – 10,0 mg/l. Das Eluierungsmittel war 10 mN Schwefelsäure und 9 % Acetonitril bei einer Fließgeschwindigkeit von 1,2 ml/min und einem Einspritzvolumen von 25 µl. Die Ergebnisse dieser chromatographischen Auftrennung sind in [Fig. 2](#) zusammengefasst.

[0060] Wie [Fig. 2](#) zeigt, war das Eluierungsprofil für die Lithium-, Natrium-, Magnesium- und Calciumkationen sehr ähnlich dem, das mit der üblichen Kationenaustauschsäule erzielt wurde, wie dies aus [Fig. 1](#)

hervorgeht, und stimmte mit der Tatsache überein, dass die mit der Säule verbundenen funktionellen Kronenethergruppen nicht spezifisch waren für die Komplexbildung mit diesen unterschiedlichen Kationen. Im Gegensatz dazu war jedoch die Auflösung zwischen den Natrium- und Ammoniumpeaks besser und die Eluierung der Kaliumkationen war verglichen mit der Eluierung aus der üblichen Säule in [Fig. 1](#) erheblich verzögert. Diese Ergebnisse bestätigten den Gedanken, dass die Kalium- und Ammoniumkationen mit den mit der bifunktionellen Säule verknüpften funktionellen Kronenethergruppen Komplexe bildeten, was eine erhebliche Verzögerung der Geschwindigkeit bewirkte, mit der sowohl Ammonium als auch Kalium aus der Säule eluiert wurden. Diese Verzögerung ermöglichte eine stärkere Auftrennung der Natrium- und Ammoniumpeaks sowie eine klare Abtrennung des Kaliums vom Lithium, Natrium und Ammonium. Die bifunktionelle Säule erwies sich somit als erfolgreich bei der selektiven Entfernung eines Kations (Kalium) von anderen nahe eluierenden Kationen (Lithium, Natrium und Ammonium) im Eluierungsprofil, was eine Verbesserung der Abtrennungseigenschaften bewirkte.

[0061] Da außerdem die funktionelle Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppe relativ hydratisiert ist, verbessert dies in überraschender Weise die Kinetik der Kronenetherfunktionalität.

BEISPIEL 7 – Nachweis von Spuren eines Kations in Anwesenheit von Überschüssen eines anderen Kations

[0062] Die in [Fig. 2](#) verwendete bifunktionelle Kationenaustauschsäule wurde verwendet, um zu ermitteln, ob die Anwesenheit von Spuren von Ammoniumkationen in einem 4000fachen Überschuss an Natriumkationen nachgewiesen werden kann. Das auf die bifunktionelle Säule aufgebrachte Kationengemisch umfasste die nachfolgend genannten Kationen bei den folgenden Konzentrationen: Natrium – 100 mg/l und Ammonium – 0.025 mg/l. Das Eluierungsmittel war 10 mN Schwefelsäure und 9 Acetonitril bei einer Fließgeschwindigkeit von 1,2 ml/min und einem Einspritzvolumen von 25 µl. Die Ergebnisse dieser chromatographischen Auftrennung sind in [Fig. 3](#) zusammengefasst.

[0063] Die Ergebnisse in [Fig. 3](#) zeigen, dass bei Verwendung einer Chromatographiesäule, die ein erfindungsgemäßes bifunktionelles Kationenaustauschgemisch enthält, der der Spurenmenge an Ammoniumkationen im Gemisch entsprechende Peak aufgrund der verbesserten Auflösung der Peaks leichter nachgewiesen werden kann. Eine solche Auflösung bzw. ein solcher Nachweis wäre in einer stationären Phase, die nicht bifunktionell ist, nicht möglich. Die erfindungsgemäßen bifunktionellen Kationenaustausch-Chromatographiegemische erlau-

ben somit den erfolgreichen Nachweis von Spuren eines bestimmten Kations in Anwesenheit wenigstens eines 4000fachen Überschusses eines anderen unterschiedlichen Kations.

BEISPIEL 8 – Aufpfropfen von funktionellen Carboxylatgruppen und eines Linkers auf ein makroporöses Polymerharz und die Verwendung für die Auftrennung von Kationen

[0064] 0,36 g Maleinsäureanhydrid wurden in 9,64 g Propylencarbonat gelöst. Danach wurden 0,36 g Ethylvinylether zugesetzt, wonach das Reaktionsgemisch gut gemischt wurde. Anschließend wurden dem Reaktionsgemisch 2,4 g makroporöses (450 m²/g, zu 55 % vernetzt) Polymerharz zugesetzt, wonach das Harz gut dispergiert wurde. Anschließend wurden 0,06 g Vazo 52 zugesetzt. Das Gemisch wurde dann ca. 5 Minuten beschallt und dann in einen Ofen gegeben, wo es bei 52°C während ca. 6 Stunden einer Taumelbehandlung unterworfen wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch wieder aus dem Ofen entfernt, in einem Buchner-Trichter filtriert und alternierend mit aliquoten Anteilen an siedendem Wasser bzw. Aceton während wenigstens 3 Waschzyklen gewaschen. Anschließend ließ man das Harz sich in 200 ml 0,5 M NaOH absetzen, wonach es mit Wasser und 1 M HCl gewaschen wurde.

[0065] Das obige übliche Kationenaustauschharz wurde dann in eine Chromatographiesäule (4×250 mm) gepackt und zur Auftrennung eines Gemisches aus Lithium-, Natrium-, Ammonium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumkationen in 2,2 mN Schwefelsäure wie in Beispiel 6 beschrieben, bei einer Fließgeschwindigkeit von 1,0 ml/min verwendet. Das dabei erzielte Auftrennungsprofil ist in [Fig. 4](#) dargestellt. Wie [Fig. 4](#) zeigt, war die übliche Kationenaustauschsäule in der Lage, die Kationen aufzutrennen, die Auftrennung der Natrium-, Ammonium- und Kaliumkationen war jedoch nur sehr gering.

BEISPIEL 9 – Gleichzeitiges Aufpfropfen der funktionellen Kronenether- und Nicht-Kronenethercarboxylatgruppen und eines Linkers auf ein makroporöses Polymerharz und die Verwendung für die Auftrennung von Kationen

[0066] 0,36 g Maleinsäureanhydrid wurden in 9,64 g Propylencarbonat gelöst. Danach wurden 0,36 g Ethylvinylether und 0,41 g 2-(3-Butenyl)-18-Kronen-6 zugesetzt, wonach das Reaktionsgemisch gut gemischt wurde. Anschließend wurden dem Reaktionsgemisch 2,4 g makroporöses (450 m²/g, zu 55 % vernetzt) Polymerharz zugesetzt, wonach das Harz gut dispergiert wurde. Anschließend wurden 0,06 g Vazo 52 zugesetzt. Das Gemisch wurde dann ca. 5 Minuten beschallt und dann in einen Ofen gegeben, wo es bei 52°C während ca. 6 Stunden einer Taumelbehandlung unterworfen wurde. Anschließend wurde

das Reaktionsgemisch wieder aus dem Ofen entfernt, in einem Buchner-Trichter filtriert und alternierend mit aliquoten Anteilen an siedendem Wasser bzw. Aceton während wenigstens 3 Waschzyklen gewaschen. Anschließend ließ man das Harz sich in 200 ml 0,5 M NaOH absetzen, wonach es mit Wasser und 1 M HCl gewaschen wurde.

[0067] Das obige bifunktionelle Harz wurde dann in eine Chromatographiesäule (4×250 mm) gepackt und zur Auftrennung eines Gemisches aus Lithium-, Natrium-, Ammonium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumkationen in 2,2 mN Schwefelsäure, wie in Beispiel 8 beschrieben, verwendet, nur dass nach 29 Minuten der Eluent 22 mN Schwefelsäure gegen 13 mN Schwefelsäure ausgetauscht wurde. Das erhaltene Auftrennungsprofil ist in [Fig. 5](#) dargestellt.

[0068] Wie [Fig. 5](#) zeigt, konnten die Kationen mit Hilfe der bifunktionellen Säule sehr wirksam aufgetrennt werden. Verglichen mit der Auftrennung der Kationen mit Hilfe der üblichen Säule, wie in [Fig. 4](#) dargestellt, ergab die bifunktionelle Säule eine deutlich bessere Auftrennung von Natrium und Ammonium. Außerdem war die Eluierung von Kalium stark verzögert, wodurch dieses zuletzt eluiert wurde. Die Auftrennung war daher bedeutend besser als bei Verwendung der üblichen Kationenaustauschsäulen in [Fig. 4](#).

BEISPIEL 10 – Aufpfropfen funktioneller Kronenethergruppen auf ein Harz, das bereits aufgepfropfte funktionelle Carboxylatgruppen und einen Linker enthält, zur Gewinnung bifunktioneller aufgepfropfter Gemische für die Kationenauftrennung

[0069] 2,4 g des in Beispiel 8 hergestellten Kationenaustauschharzes wurden in 19,3 g Propylencarbonat dispergiert. Danach wurden 0,41 g 3-(3-Butenyl)-18-Kronen-6 zugesetzt, wonach das Reaktionsgemisch gut gemischt wurde. Dann wurden 0,06 g Vazo 52 zugesetzt. Das Gemisch wurde dann ca. 5 Minuten beschallt und dann in einen Ofen gegeben, wo es bei 52°C während ca. 6 Stunden einer Taumelbehandlung unterworfen wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch wieder aus dem Ofen entfernt, in einem Buchner-Trichter filtriert und alternierend mit aliquoten Anteilen an siedendem Wasser bzw. Aceton während wenigstens 3 Waschzyklen gewaschen. Anschließend ließ man das Harz sich in 200 ml 0,5 M NaOH absetzen, wonach es mit Wasser und 1 M HCl gewaschen wurde.

[0070] Das obige bifunktionelle Harz wurde dann in eine Chromatographiesäule (4×250 mm) gepackt und zur Auftrennung eines Gemisches aus Lithium-, Natrium-, Ammonium-, Kalium-, Magnesium- und Calciumkationen in 2,2 mN Schwefelsäure, wie in Beispiel 8 beschrieben, verwendet. Das erhaltene Auftrennungsprofil ist in [Fig. 6](#) dargestellt.

[0071] Wie [Fig. 6](#) zeigt, konnten die Kationen mit Hilfe der bifunktionellen Säule sehr wirksam aufgetrennt werden. Verglichen mit der Auftrennung der Kationen mit Hilfe der üblichen Säule, wie in [Fig. 4](#) dargestellt, ergab die bifunktionelle Säule eine deutlich bessere Auftrennung von Natrium und Ammonium. Außerdem war die Eluierung von Kalium stark verzögert, wodurch dieses zuletzt eluiert wurde. Die Auftrennung war daher bedeutend besser als bei Verwendung der üblichen Kationenaustauschsäulen in [Fig. 4](#).

[0072] Die obige Beschreibung stellt im Einzelnen die konkreten Methoden dar, die zur Durchführung der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können. Ausgehend von diesen konkreten Methoden ist der Fachmann in der Lage, alternative, zuverlässige Methoden ausgehend von der vorliegenden Erfindung zu entwickeln. Obwohl die Erfindung detailliert beschrieben wurde, ist darin keine Einschränkung des Erfindungsumfanges zu sehen. Dieser wird lediglich durch die beigefügten Patentansprüche festgelegt.

Patentansprüche

1. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch zur Verwendung in der Kationenaustausch-Flüssigkeitschromatographie, das

- a) vorgeformte Partikel eines synthetischen Trägerharzes,
- b) den vorgeformten synthetischen Trägerharzteilen anhaftende funktionelle Kronenethergruppen, wobei die funktionellen Kronenethergruppen zur Bildung von Komplexen mit wenigstens einem Kation in einem damit in Kontakt stehenden Eluenten befähigt sind, wodurch die Eluierung wenigstens eines Kations aus dem bifunktionellen Kationenaustauschgemisch verzögert wird, und
- c) den vorgeformten synthetischen Trägerharzteilen anhaftende funktionelle Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen nach Bildung der Trägerteile umfasst, wobei die funktionellen Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen zur Wechselwirkung mit den im Eluenten vorliegenden Kationen befähigt sind.

2. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 1, bei dem die funktionellen Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Sulfonat-, Carboxylat-, und Phosphonatgruppen oder einem Gemisch daraus.

3. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 2, wobei dieses Gemisch ein Gemisch aus Carboxylat- und Phosphonatgruppen ist.

4. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 2, worin die funktionellen Nichtkro-

nenether-Kationenaustauschgruppen Carboxylatgruppen umfassen.

5. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 1, das wenigstens zwei unterschiedliche, den synthetischen Harzträgerpartikeln anhaftende funktionelle Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen umfasst.

6. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 1, bei dem die funktionellen Nichtkronenethergruppen eine höhere Affinität zur Komplexbildung mit einem einzelnen spezifischen Kation im Eluenten verglichen mit jedem weiteren Kation im Eluenten aufweisen, wobei das einzelne spezifische Kation ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus K^+ , Na^+ , Li^+ , NH_4^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Sr^{++} und Ba^{++} .

7. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 6, worin das einzelne spezifische Kation das K^+ -Kation ist.

8. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 6, worin das einzelne spezifische Kation das Na^+ -Kation ist.

9. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 6, worin das einzelne spezifische Kation das Li^+ -Kation ist.

10. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 6, worin das einzelne spezifische Kation das NH_4^+ -Kation ist.

11. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 1, das wenigstens zwei unterschiedliche, den synthetischen Harzträgerpartikeln anhaftende funktionelle Kronenethergruppen umfasst.

12. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 11, das wenigstens zwei unterschiedliche funktionelle Kronenethergruppen jeweils eine unterschiedliche Affinität zur Komplexbildung mit wenigstens einem Kation zeigen.

13. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 1, bei dem die funktionellen Kronenethergruppen mit den synthetischen Trägerharzteilen über eine Linkerkette mit einer Länge von 1 bis 20 Atomen verknüpft sind.

14. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 13, bei dem jedes der 1 bis 20 Atome in der Linkerkette ausgewählt wird aus der Gruppe, bestehend aus substituierten oder unsubstituierten Kohlenstoff-, Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom.

15. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 14, bei dem jedes der 1 bis 20 Atome

in der Linkerkette substituierte oder unsubstituierte C-Atome darstellt.

16. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 15, bei dem die C-Atome durch Wasserstoff gesättigt sind.

17. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 13, bei dem wenigstens eines der 1 bis 20 Atome in der Linkerkette Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel ist.

18. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 13, bei dem wenigstens ein Atom in der Linkerkette durch eine Gruppe substituiert ist, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Alkyl, Alkoxy, Carboxy, Carboxyalkyl, Hydroxyalkyl oder Hydroxyl.

19. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 1, bei dem die funktionellen Kronenethergruppen ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus 9-Kronen-3, 12-Kronen-4, 15-Kronen-5, 18-Kronen-6, 21-Kronen-7, 24-Kronen-8, 27-Kronen-9 und 30-Kronen-10.

20. Bifunktionelles Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 19, bei dem die funktionelle Kronenethergruppe 18-Kronen-6 ist.

21. Chromatographische Säule zur Verwendung in der Kationenaustausch-Flüssigkeitschromatographie, welche das bifunktionelle Kationenaustauschgemisch nach Anspruch 1 enthält.

22. Verfahren zur Abtrennung eines ersten Kations von einem zweiten Kation in einem Kationengemisch, das wenigstens das erste und das zweite Kation enthält und bei dem das erste und das zweite Kation unterschiedlich sind, wobei das Verfahren die Kontaktierung einer Kationenaustausch-Flüssigkeitschromatographiesäule mit dem Kationengemisch umfasst, wobei die chromatographische Säule ein bifunktionelles Kationenaustauschgemisch umfasst, das seinerseits

a) vorgeformte Partikel eines synthetischen Trägerharzes,

b) den vorgeformten Trägerharzteilchen irreversibel anhaftende funktionelle Kronenethergruppen nach Bildung der Trägerteilchen, wobei die funktionellen Kronenethergruppen zur Bildung von Komplexen mit dem ersten Kation befähigt sind, wodurch die Eluierung des ersten Kations aus der chromatographischen Säule in Bezug auf das zweite Kation verzögert wird, und

c) den vorgeformten synthetischen Trägerharzteilchen anhaftende funktionelle Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen nach Bildung der Trägerteilchen umfasst, wobei die funktionellen Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen zur Wechselwir-

kung mit dem im Eluenten vorliegenden Kationengemisch befähigt sind, wobei das erste Kation mit dem funktionellen Kronenethergruppen einen Komplex bildet und dadurch später als das zweite Kation aus der Säule eluiert wird.

23. Verfahren nach Anspruch 22, bei dem das erste Kation Na_4^+ und das zweite Kation Na^+ ist.

24. Verfahren nach Anspruch 23, bei dem das Na^+ -Ion im Gemisch in einer in Bezug auf die Na_4^+ -Konzentration im Gemisch um das 0- bis 4000-fache übersteigenden Konzentration vorliegt.

25. Verfahren nach Anspruch 22, bei dem die funktionellen Kronenethergruppen ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus 9-Kronen-3, 12-Kronen-4, 15-Kronen-5, 18-Kronen-6, 21-Kronen-7, 24-Kronen-8, 27-Kronen-9 und 30-Kronen-10.

26. Verfahren nach Anspruch 25, bei dem die funktionellen Kronenethergruppen 18-Kronen-6 sind.

27. Verfahren nach Anspruch 22, bei dem die funktionellen Nichtkronenether-Kationenaustauschgruppen ausgewählt werden aus der Gruppe, bestehend aus Sulfonat-, Carboxylat- und Phosphonatgruppen oder einem Gemisch davon.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

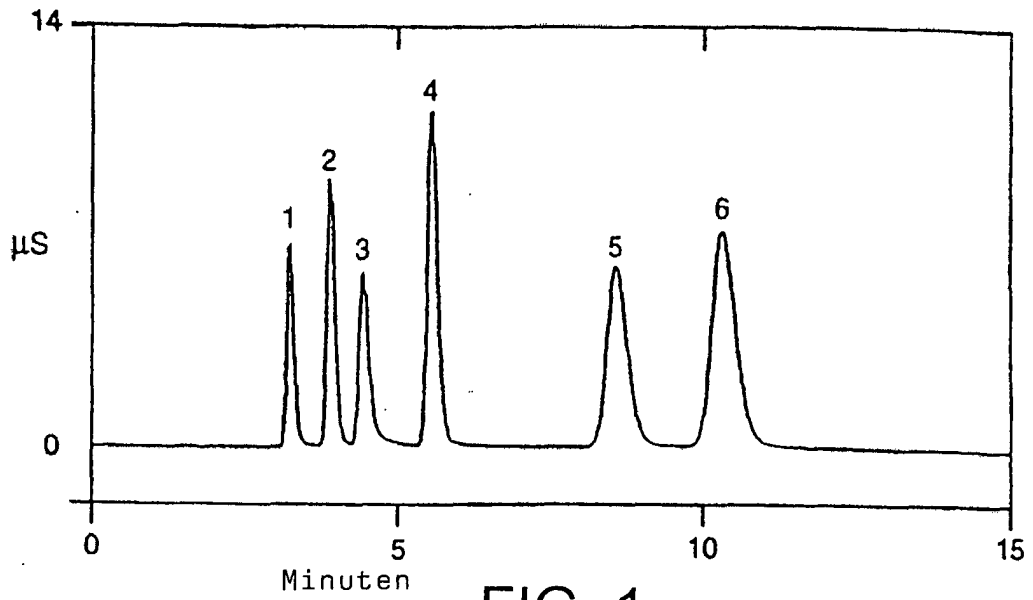


FIG. 1

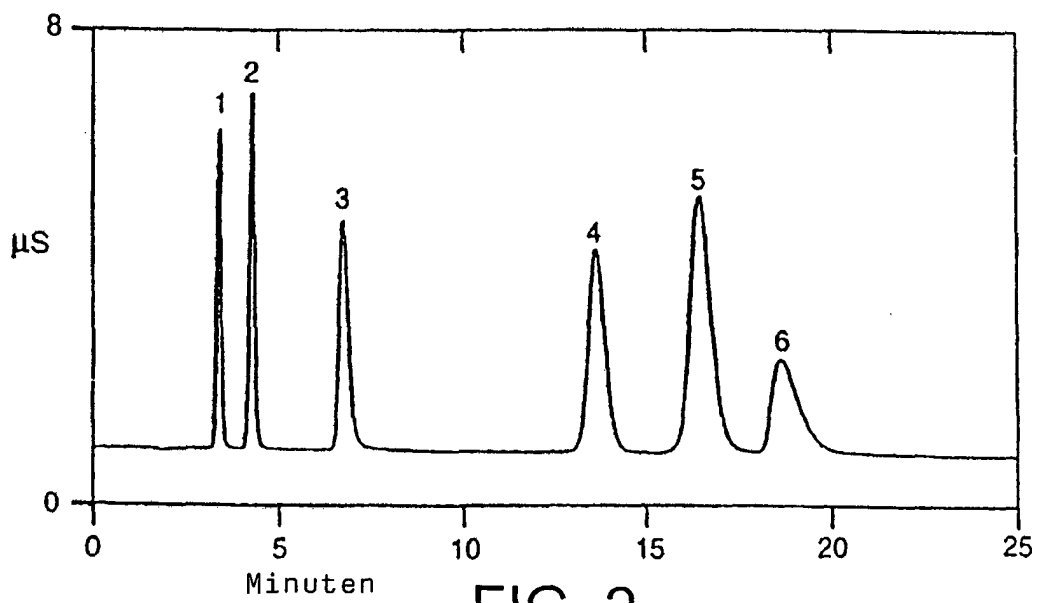


FIG. 2

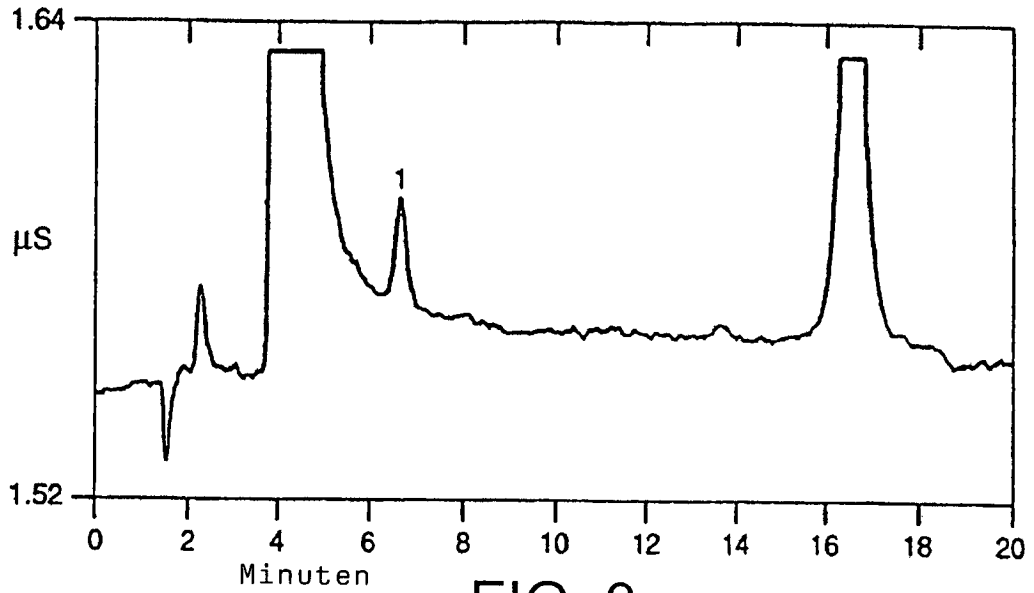


FIG. 3

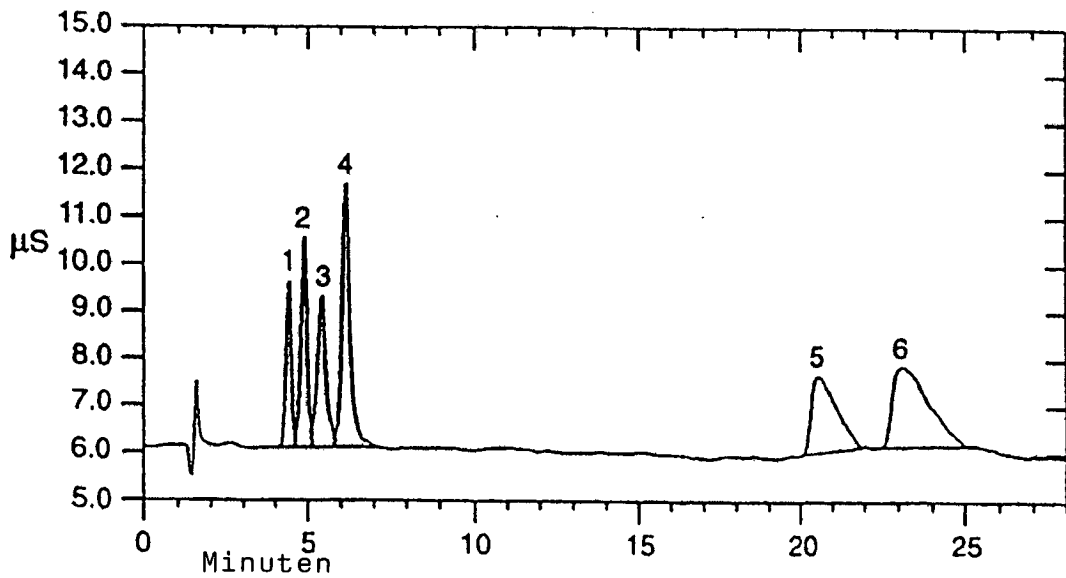


FIG. 4

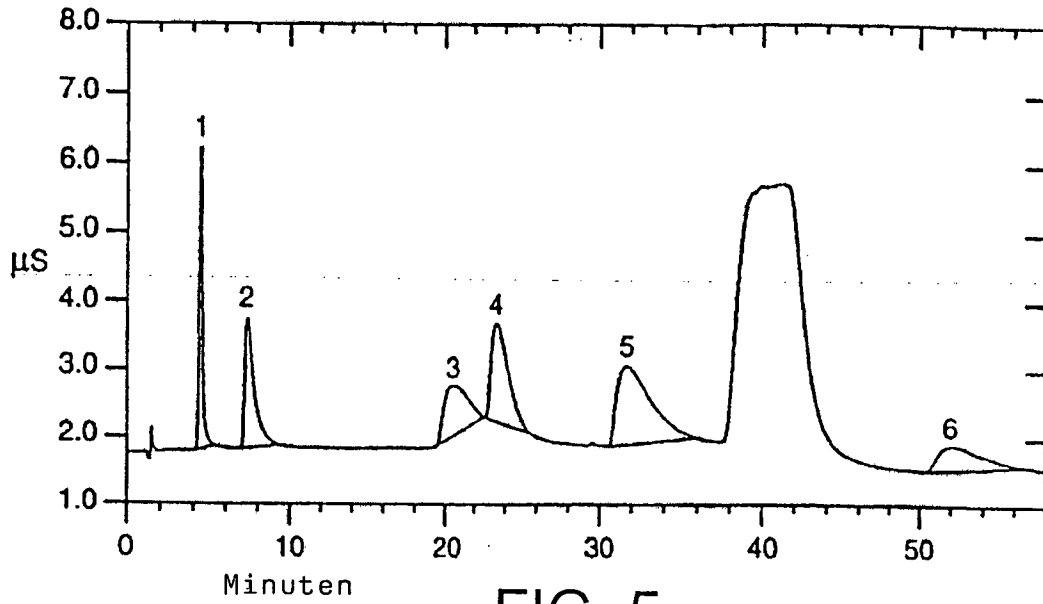


FIG. 5

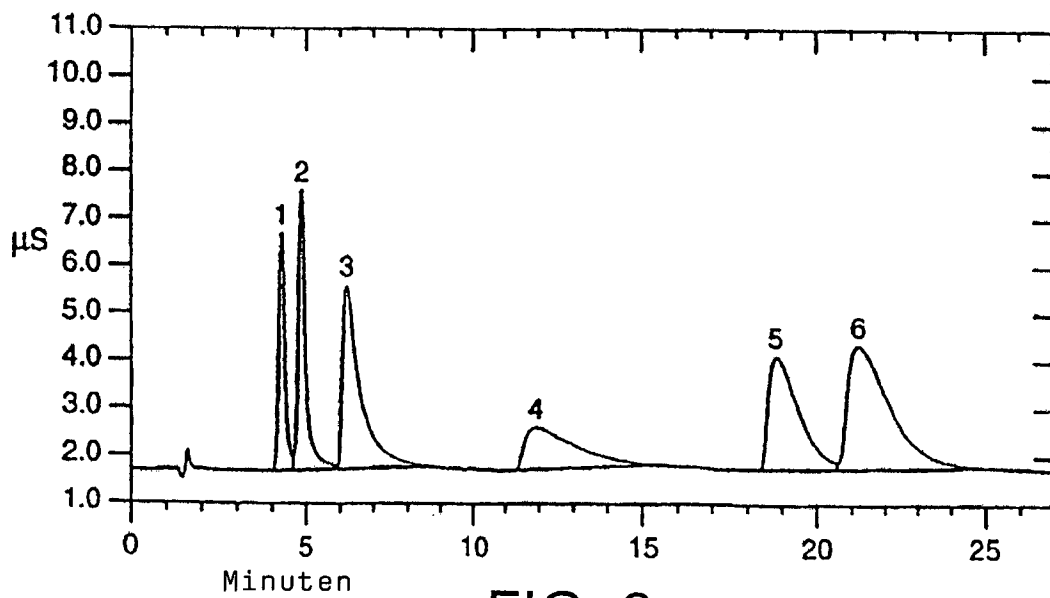


FIG. 6